# Chromosomenuntersuchungen zum KLEIN-WAARDENBURG-Syndrom

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karl Heinz Schleyer

Saarbrücken

1973

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Chrenklinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. P. Falk

---

# Chromosomenuntersuchungen zum KLEIN-WAARDENBURG-Syndrom

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von
Karl Heinz Schleyer
geb. am 17.Juni 1943 in Mönchengladbach

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

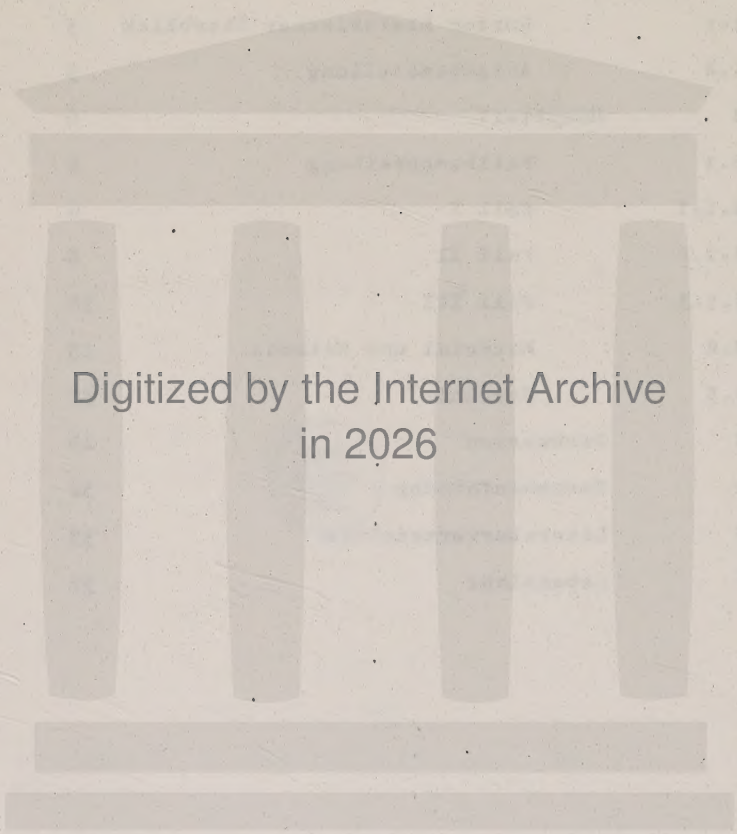
Referent: Prof. Dr. med. C.J. Partsch

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 22. Juni 1973 abgelegt.

# Inhalt


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 1.1 | Kurzer historischer Überblick | 3 |
| 1.2 | Aufgabenstellung | 5 |
| 2 | Hauptteil | 6 |
| 2.1 | Fallbeschreibung | 6 |
| 2.1.1 | Fall I | 6 |
| 2.1.2 | Fall II | 8 |
| 2.1.3 | Fall III | 10 |
| 2.2 | Material und Methode | 13 |
| 2.3 | Ergebnis | 27 |
| 3 | Diskussion | 29 |
| 4 | Zusammenfassung | 32 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 33 |
| 6 | Lebenslauf | 37 |


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0075

# 1 Einleitung.

## 1.1 Kurzer historischer Überblick.

Im Jahre 1947 wurde ein neues Syndrom von dem Schweizer Humangenetiker und Psychiater KLEIN beschrieben (12). 1951 veröffentlichte der holländische Ophthalmologe van WAARDENBURG eine ausführliche Arbeit über den von KLEIN geschilderten Symptomenkomplex, nachdem er schon 1930 erste Symptome des dann nach beiden Autoren benannten Syndroms als zusammengehörig erkannt hatte (24, 13).

Eine Zusammenfassung aller, auch der nicht obligaten und diskreten pathologischen Veränderungen dieses Symptomenkomplexes wird ausführlich bei LEIBER-OLBRICH (14) unter dem Begriff des KLEIN-WAARDENBURG-Syndromes (KWS) aufgezählt.

Die charakteristischen Einzelmerkmale des KWS sind mit der nach WAARDENBURG (24) auftretenden prozentualen Häufigkeit:

1. Dystopie der medialen Canthi nach lateral mit Blepharophimose 99 %
2. Fehlen des Nasofrontalwinkels und Verbreiterung der Nasenwurzel 78 %
3. Hyperplasie der mittleren Augenbrauenpartie 45 %
4. Heterochromie der Iriden 25 %
5. Kongenitale Innenohrtaubheit (oder hochgradige Innenohrschwerhörigkeit) 20 %
6. Weiße Stirnhaarlocke und Leukismus (partieller Albinismus) 17 %

Zu Punkt 6 muß erwähnt werden, daß aufgrund neuerer elektronenoptischer Epidermis-Untersuchungen bei Patienten mit KWS die bis dahin geltende Zuordnung dieses Syndroms zum okulocutanen Albinismus oder anderen Formen des Albinismus verlassen werden muß (100.Tagg. südwestdtsch.Dermatol., Frankfurt 1971) (2). Jedoch fehlt zur Zeit noch eine entsprechende Nomenklatur.

Nach WAARDENBURGs Angaben (24) findet sich eine Häufigkeitsverteilung dieses Syndroms in Holland von etwa 4 % aller Fälle angeborener Taubheit. In der Gesamtbevölkerung kommt auf 42000 Personen 1 Fall von KWS.

Aufgrund der von zahlreichen Autoren (1, 6, 7, 8, 22, 24) erstellten und ausgewerteten Stammbäume läßt sich erkennen, daß es sich um eine autosomal dominant vererbbare Krankheit handelt.

KLEIN hat schon früh angeregt, Chromosomen-Untersuchungen bei KWS-Patienten anzustellen (12). Er vermutete, daß die Ursache des KWS eine Mutation im Sinne einer Chromosomenaberration ist, die sich innerhalb der Entwicklung in einem sehr frühen Embryonalstadium (6.-8.Woche) auswirkt (18).

Alle Autoren, die sich mit Chromosomen-Untersuchungen beim KWS befaßten, stellten bei den 12 untersuchten Patienten übereinstimmend normale Chromosomenzahl und normalen Karyotyp fest (3, 4, 10, 17, 21, 25). In keinem Fall war eine numerische Aberration festzustellen.

SOUSSI wies neben KLEIN daraufhin, daß der vermutete genetische Defekt in einer chromosomalen Strukturanomalie gesucht werden könnte (23, 12). Arbeiten zu chromosomalen Strukturanomalien waren in der Weltliteratur bisher nicht zu finden.

1.2 Aufgabenstellung.

In der vorliegenden Untersuchung soll anhand dreier Fälle von KWS mit entsprechenden Chromosomen-Untersuchungen aufgezeigt werden, daß chromosomale Strukturanomalien für das KWS im Bereich des Möglichen liegen und als Arbeitshypothese betrachtet werden können.

## 2. Hauptteil.

### 2.1 Fallbeschreibung.

2.1.1 Fall I (untersucht im Juli 1969)

M.L.B., weiblich, geb. am 27.6.1949

20jährige Frau, die folgende Symptomatik bietet:

Beiderseitige Taubheit, kein Hörrest.

Lichtblaue Augen.

Lateralverlagerung der inneren Augenwinkel, Dystopie der unteren Tränenpunkte.

Verbreiterung der Nasenwurzel.

Fehlen des Nasofrontalwinkels.

Weiße Stirnhaarlocke, ist heute eingefärbt.

Abb. 1: Fall I, M.L.B.

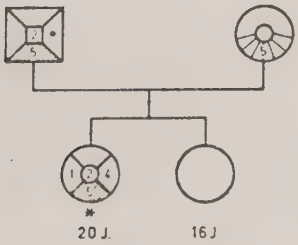



Abb. 2: Stammbaum der Familie B.

2.1.2 Fall II (untersucht im Oktober 1968)

H.J.Sch., männlich, geb. am 27.12.1950

18jähriger Mann, der bei sonst körperlich und geistiger normaler Entwicklung folgende krankhafte Merkmale aufwies:

Beiderseitige Taubheit, kein Hörrest.

Lichtblaue Augen.

Lateralverlagerung der inneren Augenwinkel ohne Veränderung der äußeren. Blepharophimosis und Dystopie der Tränenpunkte.

Flacher Nasofrontalwinkel, scheinbare Verbreiterung der Nasenwurzel.

Hyperplasie der Augenbrauen mit medianer Verbindung.

Weiße Stirnhaarlocke.

Fehlstellung der Frontzähne.

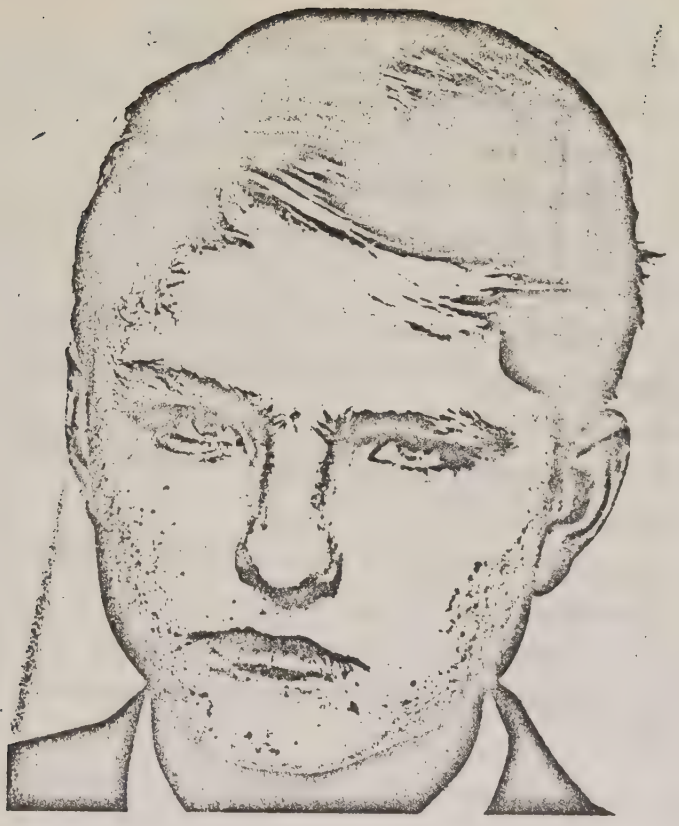


Abb. 3: Fall II, H.J.Sch.

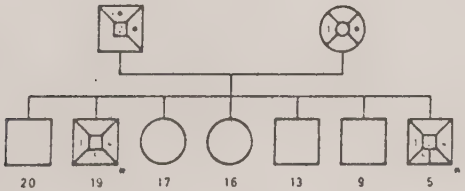



Abb. 4: Stammbaum der Familie Sch.

2.1.3 Fall III (untersucht im Oktober 1968)

L.Sch., männlich, geb. am 2.1.1964.

4jähriger Bruder des oben beschriebenen Falles, bei dem folgende krankhafte Veränderungen vorlagen:

Rechtsseitige Taubheit, Innenohrschwerhörigkeit links.

Lichtblaue Augen.

Lateralverlagerung der inneren Augenwinkel ohne Veränderung der äußeren; Blepharophimosis und Dystopie der Tränenpunkte.

Angedeuteter Nasofrontalwinkel, scheinbare Verbreiterung der Nasenwurzel.

Hyperplasie der Augenbrauen ohne mediane Verbindung.

Weiße Stirnhaarlocke.

Leukismus - linke vordere Thoraxseite zeigt in Höhe der 7.Rippe einen 12 cm langen, 1 cm breiten pigmentlosen Streifen.

Verzögerter Descensus testis beiderseits (erst mit 4 1/2 Jahren).

Tiefer Nackenhaaransatz, Lanugobehaarung der oberen Rückenpartie.

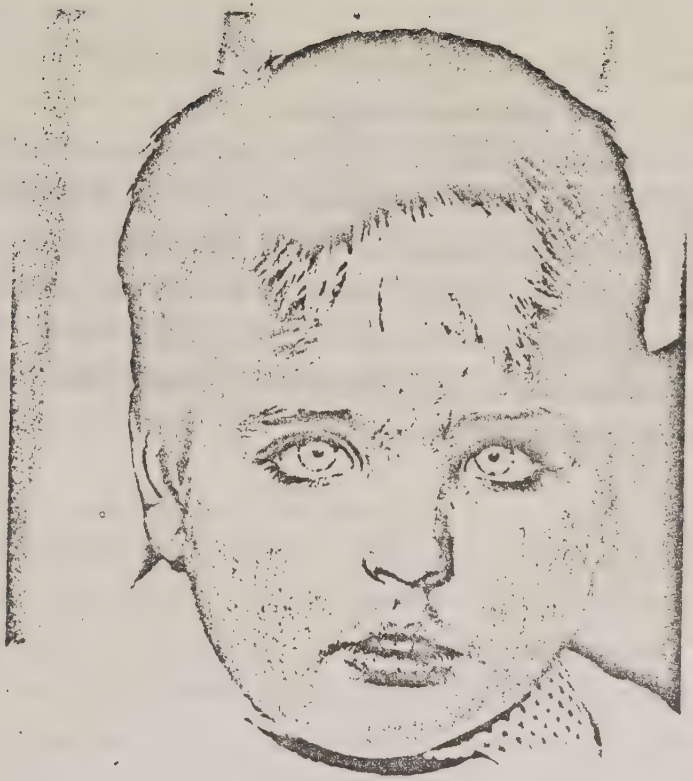


Abb. 5: Fall III, L.Sch.

Abb. 6: Zeichenerklärungen (zu Abb. 2 und 4)

verschiedenfarbige Iris

früh ergraut

Dystopie der unteren Tränenpunkte

Hyperplasie der Augenbrauen, Hyperplasie der Nasenwurzel

Irisstromahypoplasie

Pigmentanomalien von Haaren und Haut

Taubheit oder Schwerhörigkeit beim KWS

Schwerhörigkeit oder Taubheit ohne Beziehung zum KWS

Bei den drei Fällen aus zwei Familien ließ sich in der Anamnese keine Blutsverwandtschaft nachweisen. Fragen nach Röntgenbestrahlung und chronischem Medikamentengebrauch wurden verneint. Aufgrund von Röntgenbestrahlungen (5, 15) und Tabletteneinnahmen (17) sind phänotypische Veränderungen beschrieben worden, die Anlaß zur Diskussion über nichtgenetischen Einfluß des KWS gegeben haben. Ebenso wurde eine mögliche Embryopathie durch Röteln und Windpocken ausgeschlossen.

## 2.2 Material und Methode.

Nach der abgewandelten MOORHEAD-Methode (9, 11) wurden aus peripherem Blut in vitro Lymphocytenkulturen angesetzt. Die Zellteilung wurde durch Phytohaemagglutinin angeregt. Nach 24 Stunden erfolgte Colcemidzugabe, um einen Mitosestopp herbeizuführen. Die Ernte erfolgte nach 48 Stunden. Die Metaphaseplatten wurden fixiert und mit 4 %igem essigsauren Orcein gefärbt.

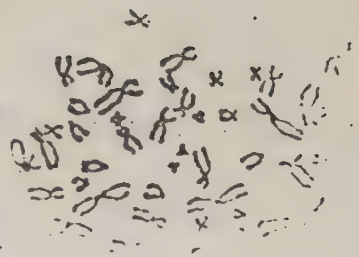
Analyse der Chromosomenpräparate:
Die Metaphaseplatten wurden mit einer Orthomat W Mikroskopkamera von LEITZ am Orthoplan-Mikroskop auf Agepan-, Agepe FF- und Scientia-Film fotografiert. Verwendet wurde die Phasenkontrast-Einrichtung mit Oel-Immersionsobjektiv 1 : 100. Die Aufnahmen erfolgten nach dem Kriterium der guten Spreitung; Vergrößerung: V ca. 2000 : 1.

Im Falle I konnten von 348 fotografierten Metaphaseplatten 338,
im Falle II " " 343 " " 330,
im Falle III " " 380 " " 354
ausgewertet werden.

In allen drei Fällen ergab sich eine normale Chromosomenzahl von 46 Chromosomen und ein normaler Karyotyp: 46/XX, 46/XY, 46/XY.

Im Falle I wurden von den auswertbaren 338 Metaphaseplatten 25,
im Falle II " " " " 330 " 25,
im Falle III " " " " 354 " 50
zur Anfertigung von Karyogrammen verwendet.
In diesen Karyogrammen wurden jeweils die A- und E-Gruppen ausgemessen. Jeweils 3 Karyogramme eines jeden Falles sind in den Abbildungen 7 bis 15 dargestellt; die Meßergebnisse der ausgewerteten Karyogramme folgen in den Tabellen 1 bis 9:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 3/15 | Phänotyp.Geschl.: | weiblich |
| Name: | M.L.B. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.6.49 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XX |



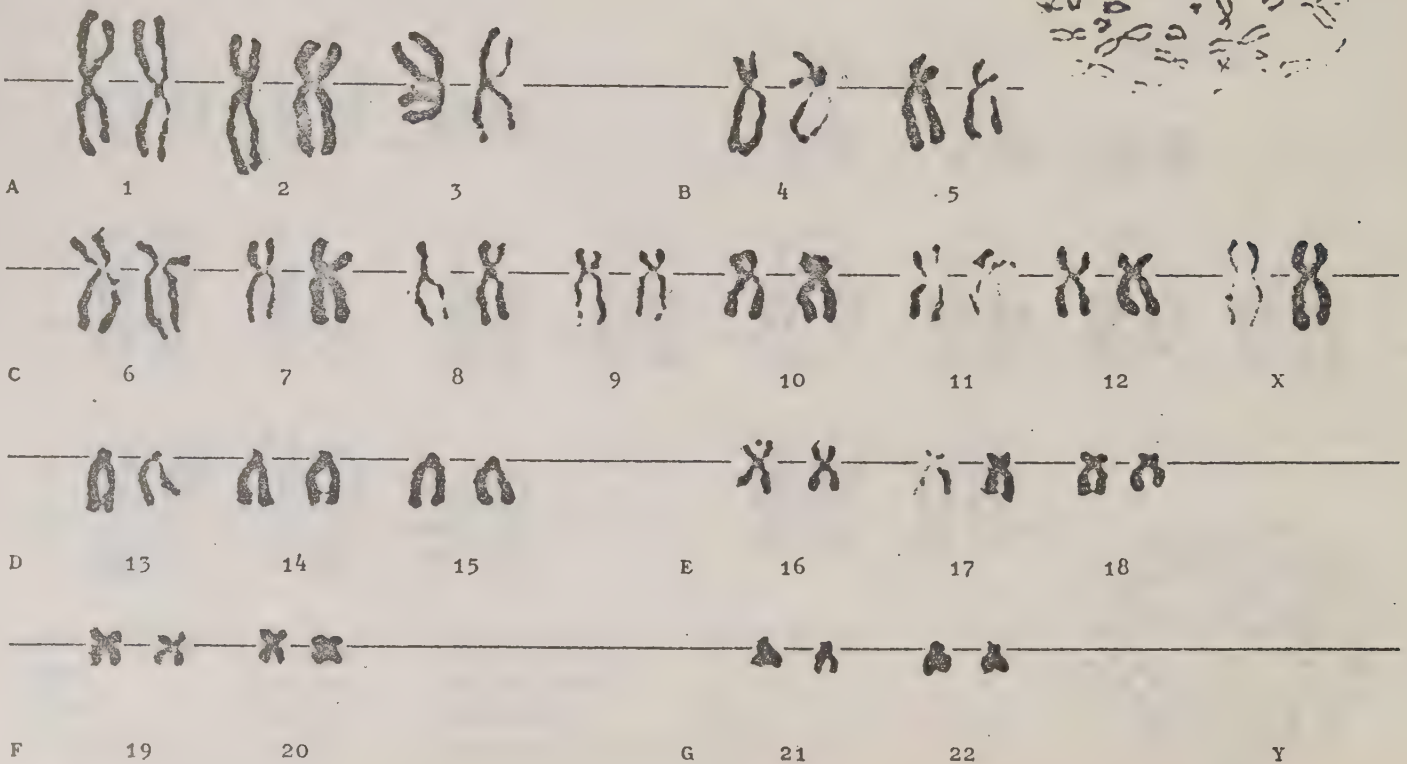
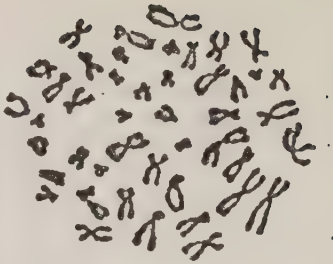



Abb. 7.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 5/18 | Phänotyp.Geschl.: | weiblich |
| Name: | M.L.B. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.6.49 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XX |



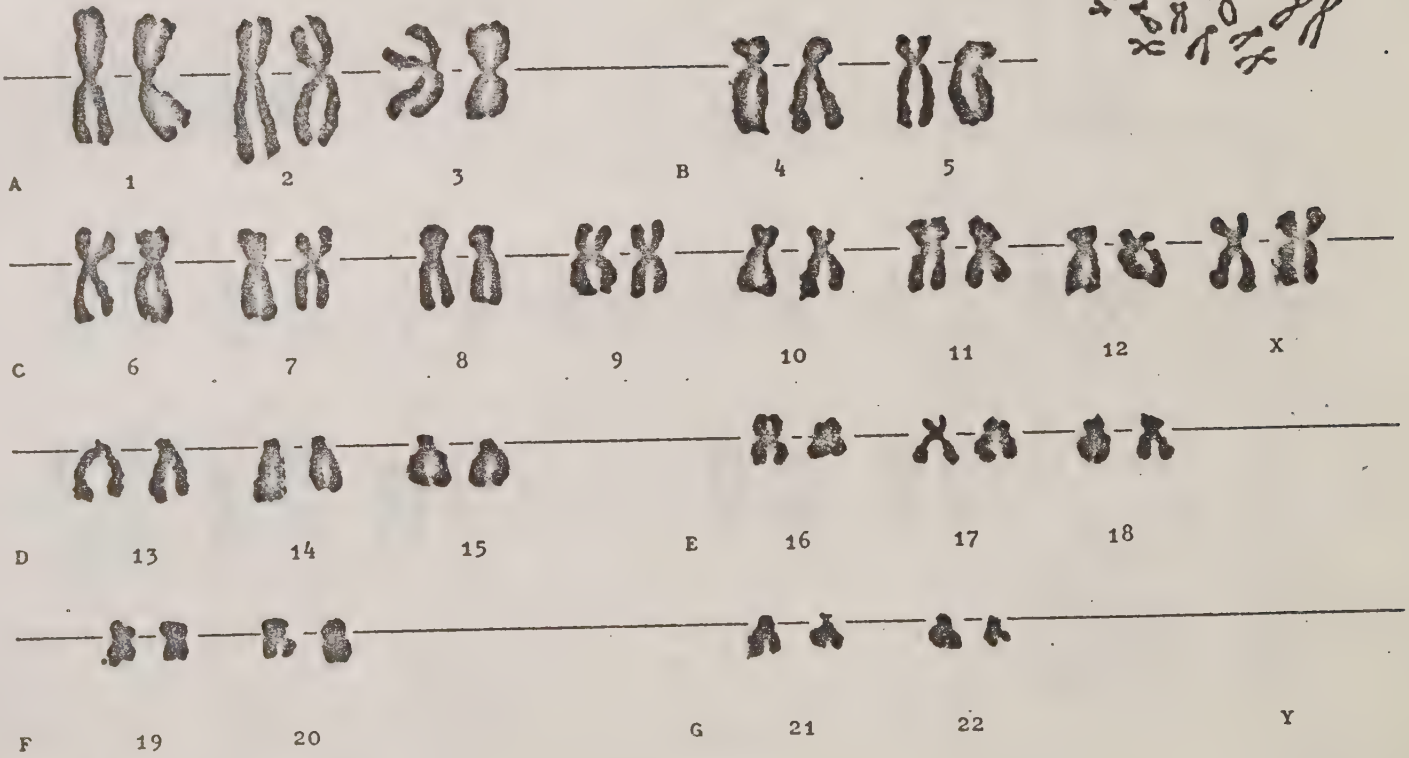



Abb. 8.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 6/88 | Phänotyp.Geschl.: | weiblich |
| Name: | M.L.B. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.6.49 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XX |

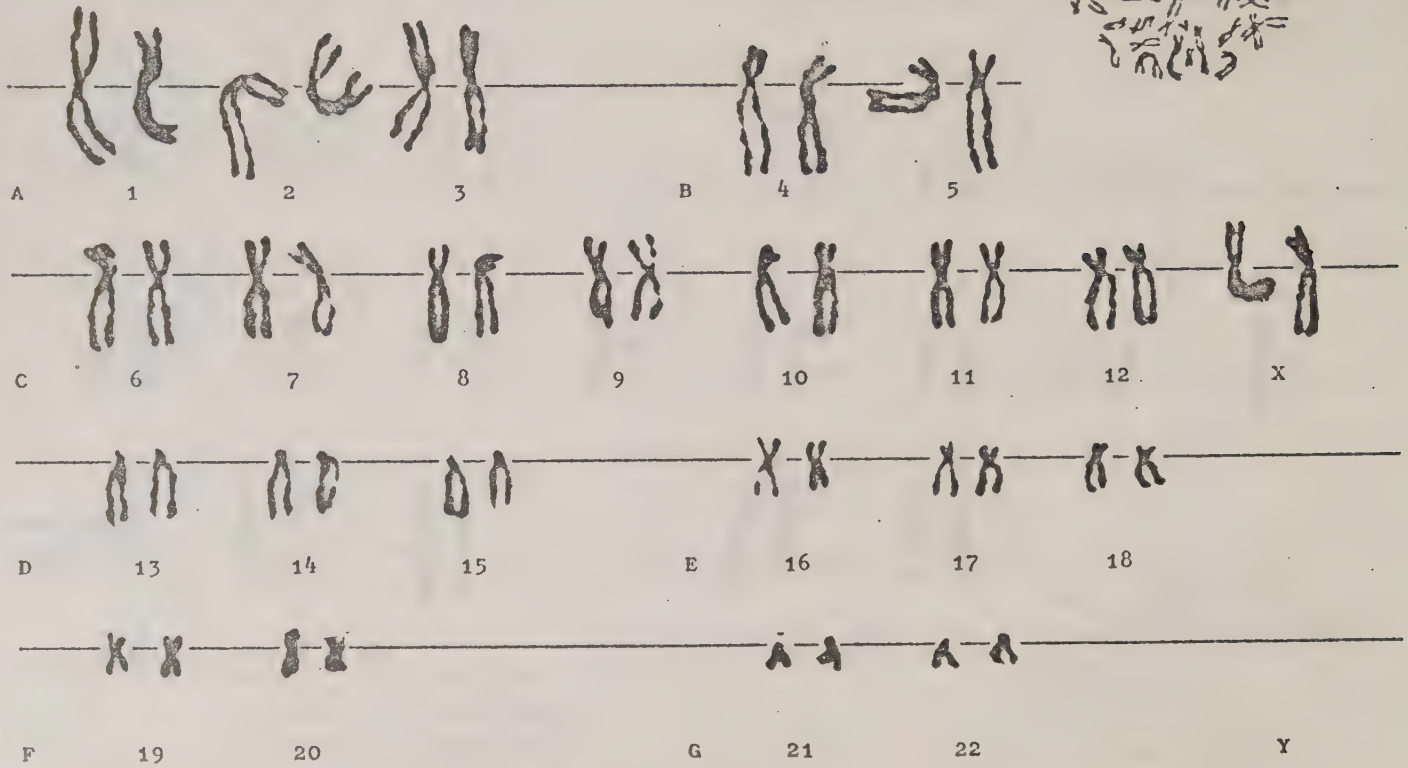
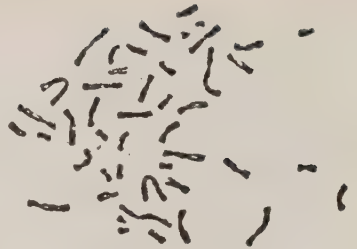



Abb. 9.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 5/1 | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | H.J.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.12.50 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |



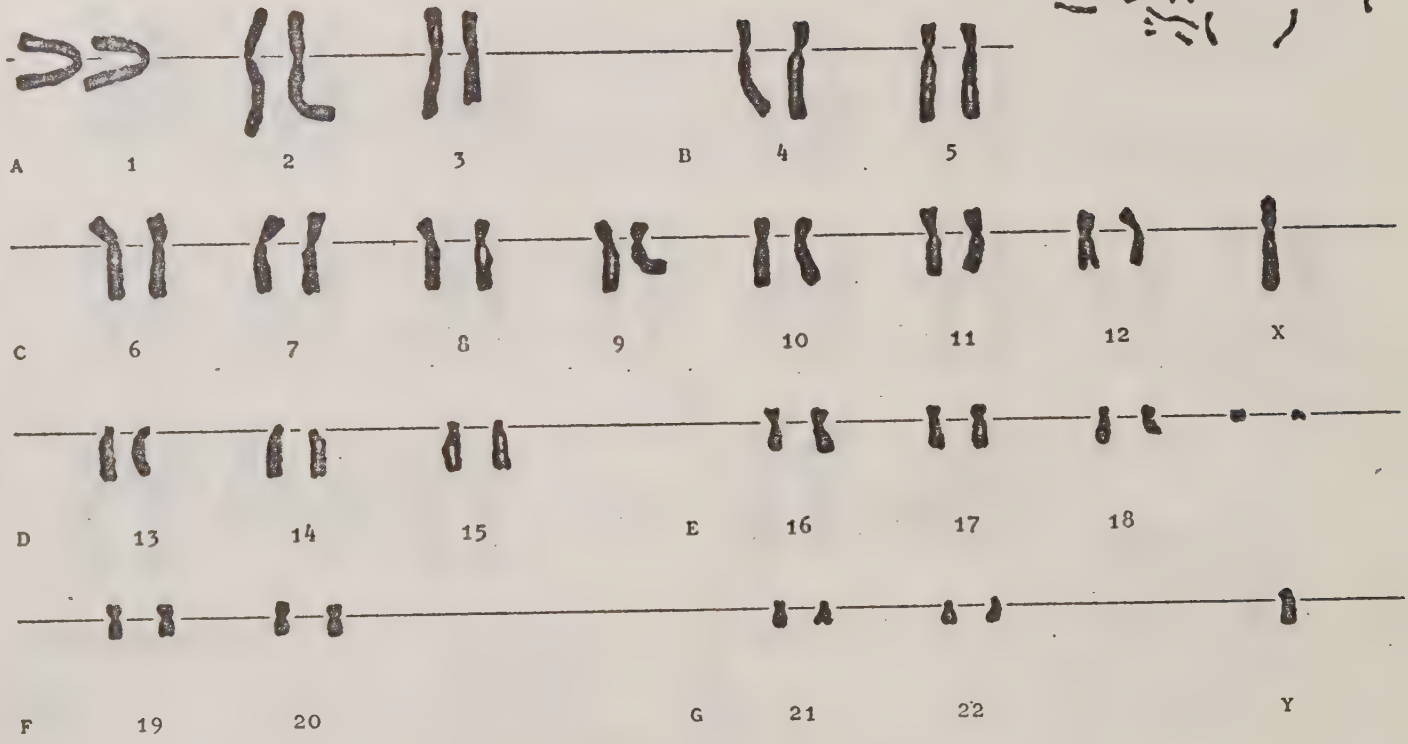
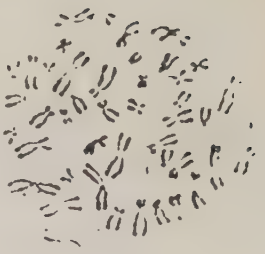



Abb. 10.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 5/29 | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | H.J.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.12.50 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |



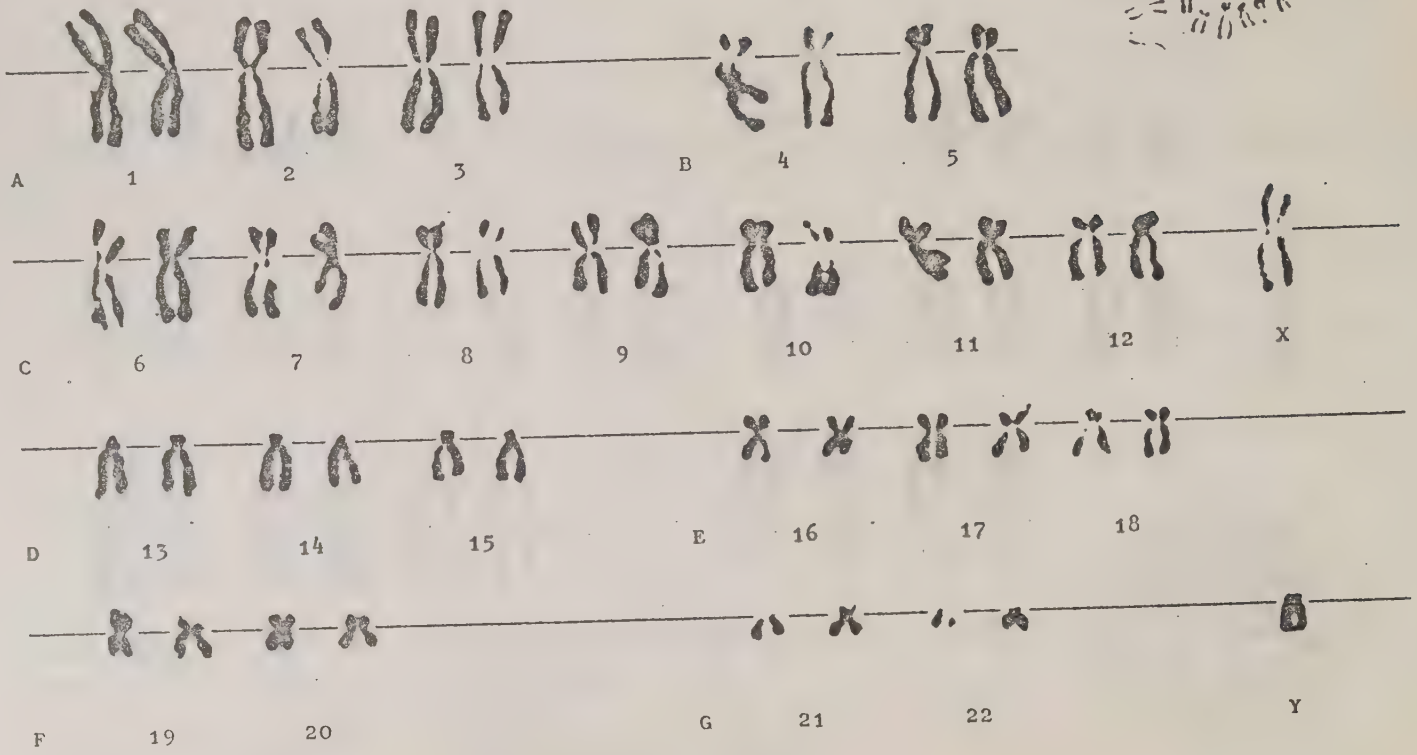



Abb. 11.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 10/24 | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | H.J.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 27.12.50 | Chrom.-Zahl | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |

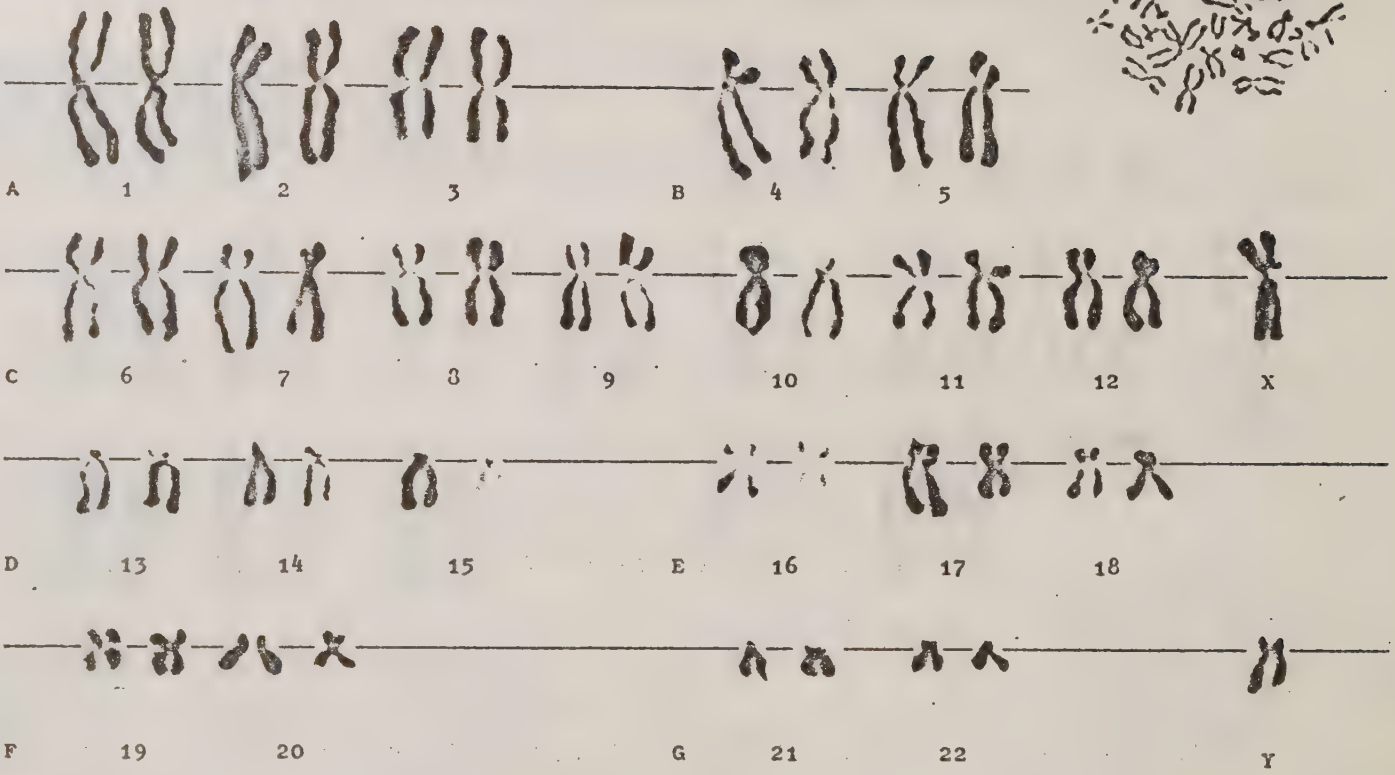
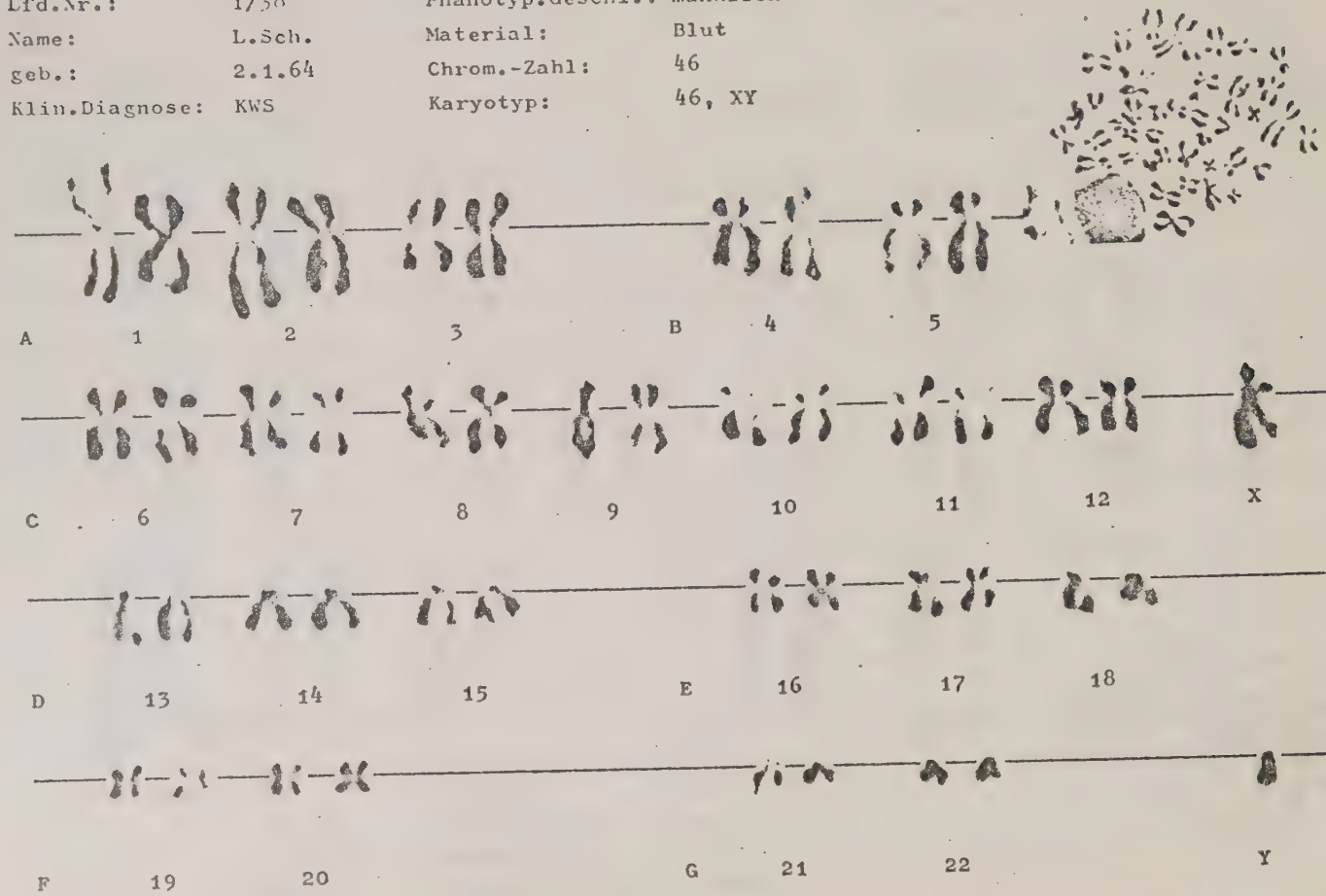
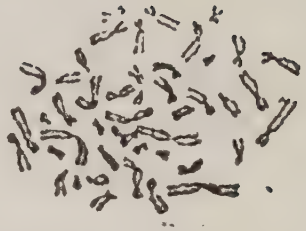



Abb. 12.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 1/58 | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | L.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 2.1.64 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |



| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 10/71 | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | L.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 2.1.64 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |



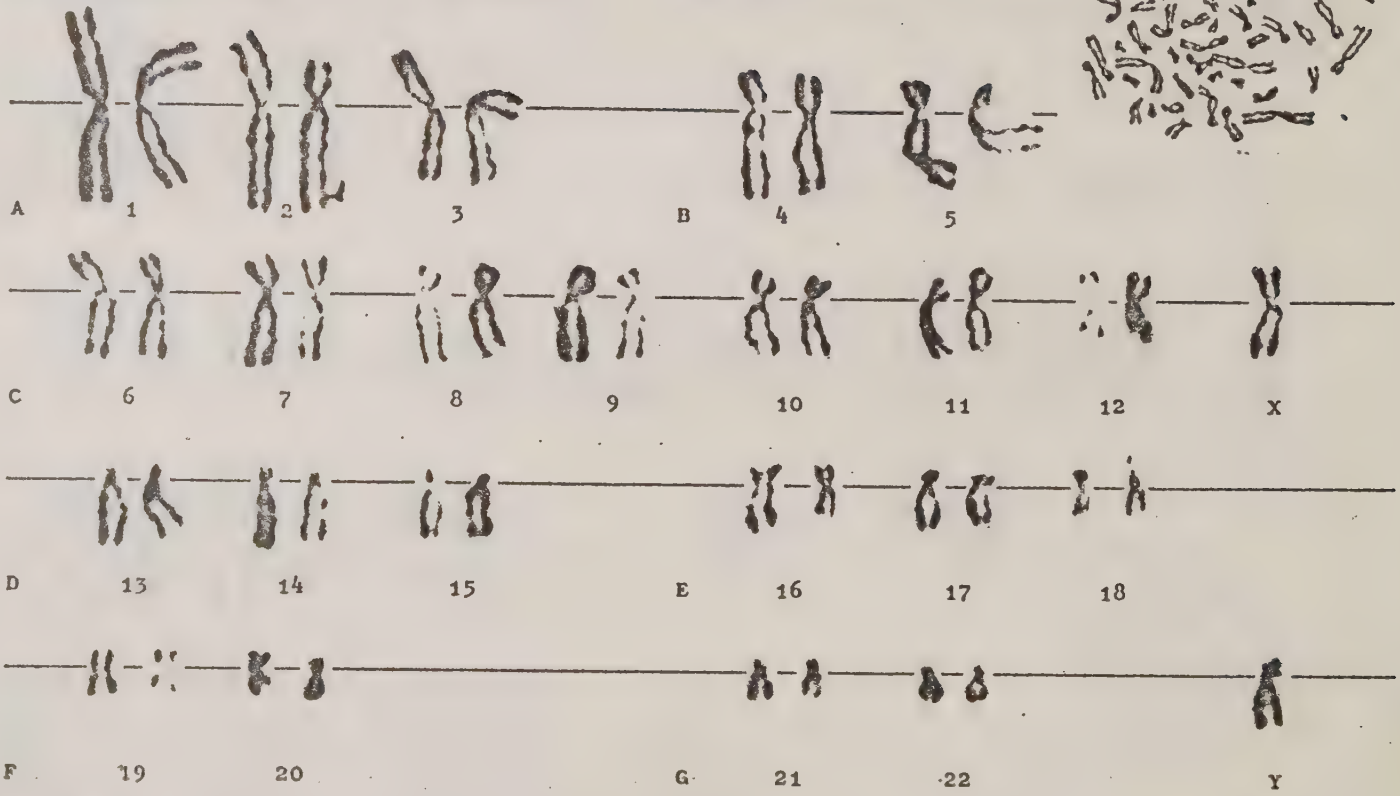
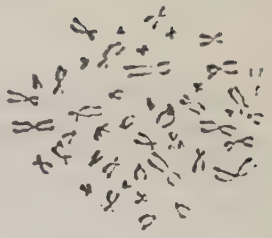



Abb. 14.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lfd.Nr.: | 11/[illegible] | Phänotyp.Geschl.: | männlich |
| Name: | L.Sch. | Material: | Blut |
| geb.: | 2.1.64 | Chrom.-Zahl: | 46 |
| Klin.Diagnose: | KWS | Karyotyp: | 46, XY |



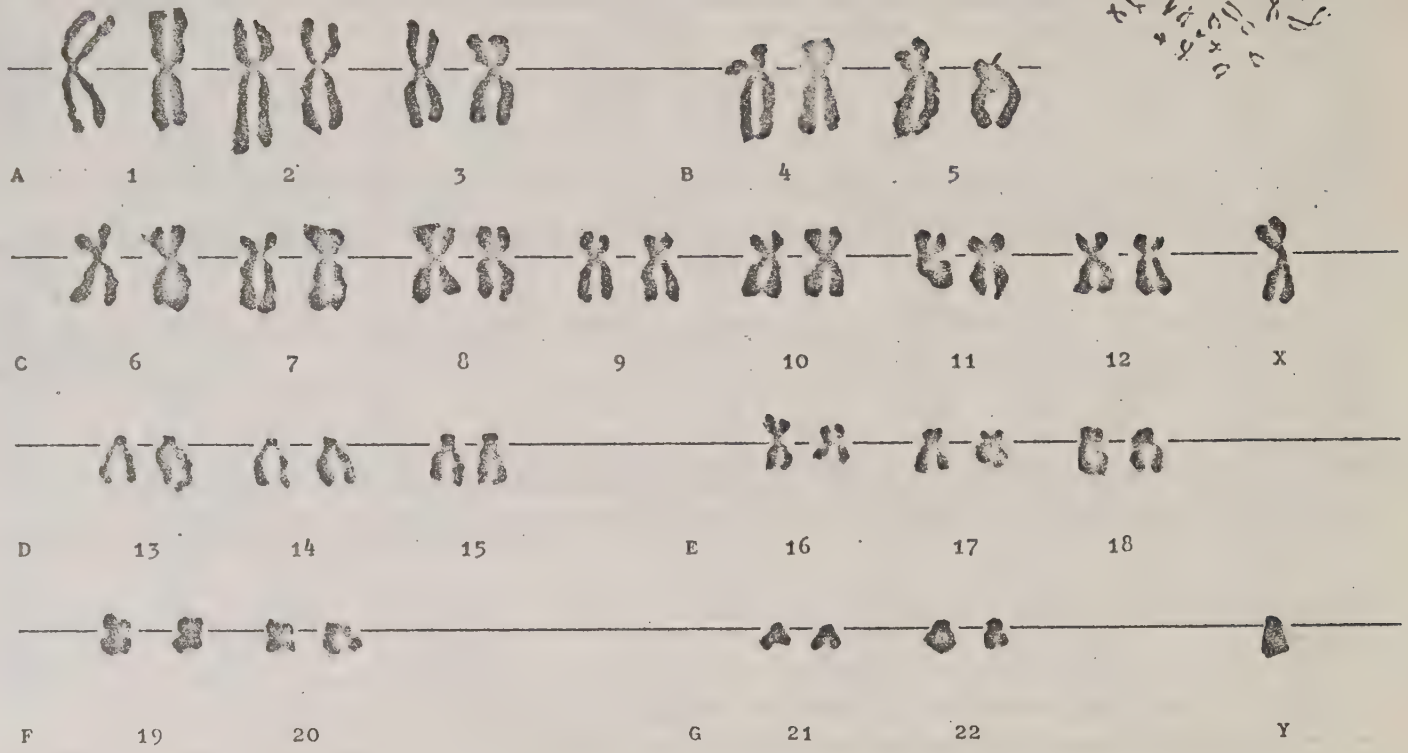



Abb. 15.

Tabelle 1 : LÄNGENDIFFERENZEN innerhalb der Paarlinge in den Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | A 2 | A 3 | E 16 | E 17 | E 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3/15 | 4,5 | 15,3 | 2,5 | 23,7 | 15,6 | 0 |
| 5/18 | 2,7 | 12,1 | 10,6 | 24,7 | 18,1 | 0 |
| 6/88 | 19,2 | 7,4 | 4,5 | 23,7 | 9 | 3,3 |

Tabelle 2 : ARMINDEX +) der Chromosomengruppen A und E

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 3/15 | 1,08 | 1,11 | 1,72 | 1,57 | 1,05 | 1,0 | 1,40 | 1,25 | 2,63 | 1,87 | 2,14 | 2,03 |
| 5/18 | 1,0 | 1,01 | 1,60 | 1,47 | 1,17 | 1,06 | 1,27 | 1,05 | 1,53 | 1,7 | 1,96 | 1,96 |
| 6/88 | 1,06 | 1,13 | 1,7 | 1,5 | 1,0 | 1,29 | 1,4 | 1,19 | 2,33 | 2,03 | 2,13 | 2,03 |
| Normalwert: | 1,1 | | 1,5 -- 1,6 | | 1,2 | | 1,4 - 1,8 | | 1,8 - 3,1 | | 2,4 - 4,2 | |

Tabelle 3 : CENTROMERINDEX ++) der Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 3/15 | 47,9 | 47,2 | 36,7 | 38,8 | 48,7 | 50,0 | 41,5 | 44,4 | 27,5 | 34,7 | 31,8 | 32,9 |
| 5/18 | 50,0 | 48,6 | 38,3 | 40,4 | 46,0 | 48,4 | 44,0 | 48,7 | 39,3 | 37,0 | 33,7 | 33,7 |
| 6/88 | 48,5 | 46,7 | 37,0 | 40,0 | 50,0 | 43,6 | 41,5 | 45,5 | 30,0 | 32,9 | 31,8 | 32,9 |
| Normalwert: | 48 - 49 | | 38 - 40 | | 45 - 46 | | 31 - 42 | | 23 - 36 | | 21 - 29 | |

+) Der Armindex ist das Verhältnis der Länge der langen zu der der kurzen Arme eines Chromosoms (11).
++) Der Centromerindex ist das Verhältnis der Länge der kurzen Arme eines Chromosoms zu dessen Gesamtlänge ausgedrückt in % (11).

Tabelle 4 : LÄNGENDIFFERENZEN innerhalb der Paarlinge in den Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | A 2 | A 3 | E 16 | E 17 | E 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5/ 1 | 2,1 | 1,8 | 16,8 | 2,3 | 0 | 27,7 |
| 5/29 | 0 | 17,2 | 12,8 | 21,4 | 2,3 | 3,6 |
| 10/24 | 2,6 | 0,3 | 1,3 | 14,1 | 25,9 | 1,0 |

Tabelle 5 : ARMINDEX der Chromosomengruppen A und E

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 5/ 1 | 1,13 | 1,22 | 1,71 | 1,64 | 1,2 | 1,08 | 1,39 | 1,47 | 2 | 2 | 2,6 | 1,6 |
| 5/29 | 1,17 | 1,17 | 1,52 | 1,34 | 1,18 | 1,23 | 1,51 | 1,40 | 1,56 | 1,8 | 2,8 | 2,45 |
| 10/24 | 1,06 | 1,29 | 1,58 | 1,34 | 1,06 | 1,09 | 1,4 | 1,28 | 2,16 | 1,34 | 2,16 | 2,3 |
| Normalwert: | 1,1 | | 1,5 - 1,6 | | 1,2 | | 1,4 - 1,8 | | 1,8 - 3,1 | | 2,4 - 4,2 | |

Tabelle 6 : CENTROMERINDEX der Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 5/ 1 | 46,9 | 45,0 | 36,8 | 37,8 | 45,4 | 48,0 | 41,8 | 40,4 | 29,2 | 29,2 | 27,7 | 38,4 |
| 5/29 | 46,0 | 46,0 | 39,6 | 42,7 | 45,8 | 44,7 | 39,7 | 41,5 | 39,0 | 35,7 | 26,2 | 28,9 |
| 10/24 | 48,5 | 43,5 | 38,6 | 42,5 | 48,4 | 47,7 | 41,6 | 43,6 | 31,6 | 42,7 | 31,6 | 30,3 |
| Normalwert: | 48 - 49 | | 38 - 40 | | 45 - 46 | | 31 - 42 | | 23 - 36 | | 21 - 29 | |

Tabelle 7 : LÄNGENDIFFERENZEN innerhalb der Paarlinge in den Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | A 2 | A 3 | E 16 | E 17 | E 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1/38 | 22,0 | 18,1 | 0 | 0 | 2,4 | 0 |
| 10/71 | 3,0 | 16,7 | 0 | 24,1 | 1,0 | 6,2 |
| 11/88 | 9,1 | 17,0 | 5,7 | 31,0 | 22,0 | 2,7 |

Tabelle 8 : ARMINDEX der Chromosomengruppen A und E

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 1/38 | 1,03 | 1,07 | 1,69 | 1,45 | 1,16 | 1,14 | 1,02 | 1,02 | 1,79 | 1,63 | 2,04 | 2,04 |
| 10/71 | 1,06 | 1,0 | 1,29 | 2,54 | 1,3 | 1,3 | 2,05 | 1,37 | 2,59 | 2,42 | 1,66 | 1,5 |
| 11/88 | 1,01 | 1,2 | 1,82 | 1,37 | 1,05 | 1,2 | 1,0 | 1,37 | 1,56 | 1,14 | 2,27 | 2,5 |
| Normalwert: | 1,1 | | 1,5 - 1,6 | | 1,2 | | 1,4 - 1,8 | | 1,8 - 3,1 | | 2,4 - 4,2 | |

Tabelle 9 : CENTROMERINDEX der Chromosomengruppen A und E in %

| | A 1 | | A 2 | | A 3 | | E 16 | | E 17 | | E 18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 1/38 | 49,1 | 48,1 | 37,1 | 40,7 | 46,3 | 46,6 | 49,3 | 49,3 | 35,8 | 37,9 | 32,8 | 32,8 |
| 10/71 | 48,4 | 50,0 | 43,6 | 28,2 | 43,4 | 43,4 | 32,7 | 42,0 | 27,8 | 29,1 | 37,5 | 40,0 |
| 11/88. | 49,5 | 45,4 | 35,3 | 42,1 | 48,5 | 45,4 | 50,0 | 42,0 | 38,9 | 46,6 | 30,5 | 28,5 |
| Normalwert: | 48 - 49 | | 38 - 40 | | 45 - 46 | | 31 - 42 | | 23 - 36 | | 21 - 29 | |

## 2.3 Ergebnis.

Tabelle 10:

| Fall I 25 Karyogramme | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | A-Gruppe gesamt | $E_{16}$ | $E_{17}$ | $E_{18}$ | E-Gruppe gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Längenveränderungen | 2 | 2 | 2 | 6 | 6 | 2 | 1 | 9 |
| % | 8 | 8 | 8 | 24 | 24 | 8 | 4 | 36 |

In 14 der 25 ausgewerteten Karyogramme des Falles I wurden keine Längenveränderungen gefunden.

Tabelle 11:

| Fall II 25 Karyogramme | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | A-Gruppe gesamt | $E_{16}$ | $E_{17}$ | $E_{18}$ | E-Gruppe gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Längenveränderungen | 4 | 5 | 3 | 12 | 7 | 5 | 3 | 15 |
| % | 16 | 20 | 12 | 48 | 28 | 20 | 12 | 60 |

In 9 der 25 ausgewerteten Karyogramme des Falles II wurden keine Längenveränderungen gefunden.

Tabelle 12:

| Fall III 50 Karyogramme | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | A-Gruppe gesamt | $E_{16}$ | $E_{17}$ | $E_{18}$ | E-Gruppe gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Längenveränderungen | 4 | 9 | 2 | 15 | 15 | 7 | 0 | 22 |
| % | 8 | 18 | 4 | 30 | 30 | 14 | 0 | 44 |

In 24 der 50 ausgewerteten Karyogramme des Falles III wurden keine Längenveränderungen gefunden. (Aus technischen Gründen

wurden für die ausgewerteten 100 Karyogramme nur solche berücksichtigt, bei denen Längenänderungen von mehr als 16,6 % des einen Paarling gegenüber dem anderen bestanden.)

Außerdem fällt bei den Karyogrammen der männlichen miteinander verwandten Fälle im Vergleich zur G-Gruppe ein kräftig entwickeltes und verlängertes Y-Chromosom auf; diese Veränderung könnte jedoch familiär bedingt sein und muß nicht mit dem KWS-Syndrom in Zusammenhang stehen.

## 3. Diskussion.

Wie SOUSSI (23) in seiner Arbeit über das KWS vermerkte, besteht die Möglichkeit, daß Taubheit und Pigmentinsuffizienz durch modifizierte Gene ausgelöst sind. Aus seinen Ausführungen geht weiter hervor, daß die Modifikation des Gens durch eine Auslöschung an einem der Chromosomenschenkel zustande kommen könnte. Dies ginge einher mit einer Verkürzung der Chromosomenschenkel. Meiner Meinung nach kann jedoch eine Anlagerung ebenso eine Modifikation darstellen, wie dies aus den oben angegebenen Messungen hervorgeht. Diese Längenänderungen lokalisieren sich nach meinen Ergebnissen ausschließlich auf die A- und E-Gruppen der angefertigten Karyogramme.

Die von mir gefundenen Chromosomenanomalien werden gestützt durch eine systematisch cytogenetische Untersuchung von GRIMAUD et al., die Formänderungen in der E-Gruppe (16.Paar) der Chromosomen fanden (9). In dem ersten Fall von angeborener Taubheit unklarer Genese bei einem Mädchen fand sich ein normal langes Chromosom des 16.Paares, während dessen Paarling größer war. Im zweiten Fall von insgesamt 34 Untersuchungen fanden sich die gleichen Veränderungen in diskreterer Form.

Die Hypothese von GRIMAUD (9), angewandt auf vorliegende Untersuchungen, daß durch eine Translokation genetischen Materials im Sinne eines balancierten Platzwechsels das

KWS sich genetisch manifestieren könnte, ist nicht auszuschließen. Die von mir angefertigten Karyogramme zeigten jedoch keine sichtbaren Veränderungen im Bereich der übrigen Chromosomen, so daß eine Translokation, die mit Längenveränderungen einhergeht, daraus nicht ersichtlich ist. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die von GRIMAUD et al. postulierten Veränderungen nicht im Bereich der bisherigen präparatorischen Möglichkeiten liegen könnten (9).

Bei einer vorsichtigen Interpretation der vorliegenden Untersuchungen und ihrer Ergebnisse kann die Aussage getroffen werden, daß dem KWS als dominant erbliche Anomalie mit variabler Penetranz und Expressivität eine Strukturanomalie einzelner Chromosomen zugrunde liegt, die sich ausschließlich in der A- und E-Gruppe feststellen läßt. Diese Aussage wird durch Chromosomen-Untersuchungen in peripherem Blut von UYAMA (16) unterstützt, in denen nicht eine chromosomale Variation, sondern die Mutation erblicher Faktoren als Ursache des KWS gefordert werden; hinzu kommt eine Hypothese von KLEIN (12), daß die Polymorphie des Syndroms nicht durch eine einfache Genmutation hervorgerufen worden sein kann, sondern aufgrund ektodermaler und mesenchymaler Veränderungen weitergehende Änderungen im Sinne einer chromosomalen Aberration notwendig macht.

RITTER weist jedoch darauf hin, daß das Merkmal Augenfarbe durch mehrere Gene kontrolliert wird, von denen eines in den Heterosomen lokalisiert ist (20).

Wie aus den Tabellen 10 bis 12 hervorgeht, finden sich signifikant gehäuft Längenanomalien, die in der A-Gruppe der Karyogramme vorwiegend am $A_2$-Chromosom und in der E-Gruppe vorwiegend am $E_{16}$-Chromosom feststellbar sind.

Diese Längenanomalien wurden durch Ausmessen der einzelnen Chromosomenschenkel verifiziert. Die Lokalisation der Längenunterschiede kann sowohl die oberen als auch die unteren Schenkel betreffen.

Aufgrund der hohen Signifikanz der festgestellten Längenanomalien ist die Toleranzgrenze von 5,8 % der auch beim normalen Karyogramm feststellbaren Größendifferenzen bei weitem überschritten (19). Die Anzahl der Zellen ohne Längenveränderungen liegt damit in einem tolerierbaren Bereich und hat keinerlei Auswirkung auf die positive Auswertung.

## 4. Zusammenfassung.

Numerische Chromosomenaberrationen beim KLEIN-WAARDENBURG-Syndrom sind nicht festgestellt worden. Veröffentlichungen über strukturelle Chromosomenanomalien lagen bisher nicht vor.

Es wurden in der vorliegenden Arbeit drei Fälle mit KLEIN-WAARDENBURG-Syndrom beschrieben und Chromosomen-Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, daß in der A- und E-Gruppe der einzelnen Karyogramme deutliche Längenanomalien auftraten, die für das Auftreten des KLEIN-WAARDENBURG-Syndroms verantwortlich gemacht werden könnten.

## 5. Literaturverzeichnis

1. AHRENDTS, H.: Das Waardenburg-Syndrom, dargestellt an fünf Familien. Z.Kinderheilk. 93, 295-313 (1965).

2. ANTON-LAMPRECHT, I.: Anomale Pigmentierung analysiert. (100.Tagg.südwestdtsch.Dermatol., Frankfurt 1971) Praxis-Kurier 40, (1971). Selecta-Verlag, Dr.Ildar Idris, Planegg.

3. BONIFACE, L. and G. FONTAINE: Le syndrome de Waardenburg. Ann.Pédiat. 42, 788-793 (1966).

4. CANT, J.St. and A.J.MARTIN: Waardenburg's Syndrome. Report of a Family. Brit.J.Ophthal. 51, 755-759 (1967).

5. CHEESEMAN, E.A. and A.L. WALBY: Intra-uterine irradiation and iris heterochromia. Ann.hum.Genet. 27, 23-29 (1963)

6. DELMARCELLE, Y. et A. PIVONT: Hétérochromie familiale associée à des malformations oculaires et somiatiques: syndrome de Waardenburg-Klein. Bull.Soc. belge Ophtal. 118, 380-391 (1958).

7. FISCH, L.: Deafness as Part of an Hereditary syndrome. Laryng. 73, 335 (1959).

8. FRANCOIS, J., P.KLUYSKENS, M.Th.MATTON-VAN LEUVEN, D.MANAVIAN et L.RYSENAER: Syndrome de Waardenburg-Klein. Acta genet. med. (Roma) 14, 353-375 (1965).

9. GRIMAUD, R., S. GILGENKRANTZ et P.BEMOL: Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16$^{e}$ paire et appareil auditif. Acta otolaryng. (Stockh.) 63, 144-148 (1967).

10. De HAAS, E.B.H. and K.E. TAN: Waardenburg's Syndrome. Docum.Ophthalm. 21, 239-282 (1966).

11. HIENZ, H.A.: Chromosomenfibel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1971.

12. KLEIN, D.: Albinisme partiel (leucisme) accompagné de surdi-mutité, d'ostéomyodysplasie de raideurs articulaires congénitales multiples et d'autres malformations congénitales. Demonstration. Dermatologica (Basel) 97, 90-91 (1948).

13. KLENKA, L.: Waardenburg's syndrome. Ceskoslov. Ofthalm. 12, 270-275 (1956).

14. LEIBER, B. und G. OLBRICH: Die klinischen Syndrome. 4.Aufl. München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1966.

15. LEJEUNE, J., R. TURPIN, M.-O. RETHORÉ et M.MAYER: Résultats d'une première enquête sur les effets somatiques de l'irradiation foeto-embryonnaire in utero (cas particulier des hétérochromies iriennes). Rev.franç.clin.biol. 5, 982-989 (1960).

16. MATSUYAMA, S., I.MIYAGI, H.TAMURA, T.OHNUMA and H.SUGAWARA: A case of interoculo-irido-dermato-auditive syndrome (Waardenburg). Jap.J.clin.Ophthal. 21, 643-647 (1967).

17. PARTINGTON, M.W.: Waardenburg's syndrome and heterochromia iridum in a deaf school population. Canad. med.Ass.J. 90, 1008-1017 (1964).

18. PARTSCH, C.J.: Hereditäre Taubheit beim Syndrom nach Waardenburg-Klein. Z.Laryng.Rhinol. 41, 752-762 (1962).

19. PATAU, K.: Identification of Chromosomes. In:Human Chromosome Methodology. Edited by J.J.YUMIS. New York and London: Academic Press 1965.

20. RITTER, H.: Untersuchungen zur Genetik der Irispigmentierung. Eine kritische Analyse. Z.Morph. Anthrop. 54, 293-345 (1964).

21. RUGEL, S.J. and E.U. KEATES: Waardenburg's Syndrome in six Generations of one Family. Amer.J.Dis. Child. 109/6, 579-583 (1965).

22. RYSENAER, L.: Le syndrome de Waardenburg. Acta oto-rhino-laryng.belg. 21, 167-178 (1967).

23. SOUSSI, J.: The Incidence of Blue Eyes In South African Negroes With special reference to the Waardenburg syndrome. South African journal of sciences (Johannesburg) 61, 243-251 (1965).

24. WAARDENBURG, P.J.: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and hear and with congenital deafness. Amer. J.Human Genet. 3, 195-253 (1951).

25. WILBRANDT, H.R. et F. AMMANN: Nouvelle observation de la forme grave du syndrome de Klein-Waardenburg. Arch.Klaus-Stift.Vererb.-Forsch. 39, 80-105 (1964).

Die einschlägige Literatur wurde bis einschließlich 1971 berücksichtigt.

## L e b e n s l a u f

Am 17. Juni 1943 wurde ich als zweiter Sohn des Arztes Dr.med. Carl Leopold Schleyer und dessen Ehefrau Elfriede Schleyer, geb. Baumann, in Mönchengladbach geboren.
Von 1949 bis 1953 besuchte ich die katholische Volksschule in Vorst bei Krefeld. Meine höhere Schulausbildung vollzog sich anschließend an dem neunklassigen Staatlichen Gymnasium Thomaeum in Kempen, wo ich 1962 die Reifeprüfung bestand. Darauf begann ich in Würzburg das Studium der Medizin, das ich ab Wintersemester 1964 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg fortsetzte, wo ich am 14. Juli 1970 die ärztliche Prüfung ablegte. Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an den Universitätskliniken des Saarlandes und an dem Kreiskrankenhaus in Schlüchtern. Die Approbation erhielt ich am 31. Juli 1971. Seitdem bin ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Schlüchtern angestellt.

Herrn Professor Dr. med. C.J. Partsch gilt mein Dank für die freundliche Zuweisung des Themas und seine Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Frau F. Tranekjer danke ich, die mir in der Anfertigung von Metaphaseplatten und Karyogrammen ihre Erfahrung zuteil werden ließ.